

## Rekomendacja nr 13/2016

z dnia 18 marca 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg,  
1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml,  
Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg,  
1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml,  
Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 120  
mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml,  
we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-  
jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094416
- Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094515
- Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094614

z kategorią dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym (leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia), z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1026.0, analogi somatostatyny.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych lanreotydu w leczeniu guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia.

Brak jest badań bezpośrednio porównujących lanreotyd z oktreotydem we wskazanym wskazaniu. W ramach analizy klinicznej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa: lanreotydu vs placebo i oktreotydu vs placebo. Porównanie

przedstawione w ten sposób uniemożliwia jednoznaczne odniesienie się do efektywności wnioskowanej substancji względem obecnie refundowanego komparatora.

Niemniej jednak zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami dla lanreotydu, stanowi on jedną z podstawowych form terapii we wnioskowanym wskazaniu, zaś wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazują, że skuteczność obu substancji (lanreotyd i oktreetyd) jest porównywalna. W związku z powyższym wnioskowana technologia może stanowić jedną z opcji terapeutycznych.

W związku z niewykazaniem wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad aktualnie refundowanym komparatorem analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów. Wyniki analizy wskazują, że stosowanie lanreotydu jest tańsze od obecnie finansowanego oktreetydu.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na zmniejszenie obciążenia budżetu, które wynika z przejęcia rynku przez tańszy lanreotyd. Należy mieć przy tym na uwadze, że brak jest szczegółowych danych epidemiologicznych na temat liczby pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego w Polsce, co może utrudniać dokładne oszacowanie populacji docelowej, która może zostać objęta leczeniem.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094416 - cena zbytu netto: ██████████;
- Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094515 - cena zbytu netto: ██████████;
- Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094614 - cena zbytu netto: ██████████.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym (leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia), z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1026.0, analogi somatostatyny. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Nowotwory neuroendokryne (NEN – ang. *neuroendocrine neoplasms*) stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów rozwijających się z systemu wewnątrzwydzielniczego. Są to guzy mające charakterystyczną cechę polegającą na ekspresji neuroendokrynnych markerów w komórkach tych nowotworów.

NEN stanowią grupę nowotworów o różnym stopniu złośliwości, jednak przyjmuje się, że określenie „guzy neuroendokryne” (NET – ang. *neuroendocrine tumors*) dotyczy nowotworów o małym lub średnim stopniu złośliwości. Według klasyfikacji patomorfologicznej WHO 2010, określającej stopień dojrzałości guza na podstawie odsetka komórek z antygenem Ki-67 (świadczącym o ich potencjale proliferacyjnym), są to:

- NEN G1 – z Ki-67 <2%,
- NEN G2 – z Ki-67 2–20%.

Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego (GEP-NET – ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki.

GEP-NET charakteryzuje długi, czasami kilkunastoletni okres rozwoju, który przebiega bezobjawowo. Najczęściej zmiany są niewielkich rozmiarów, co powoduje, że trudno je zlokalizować w rutynowych badaniach. Dlatego też nowotwory te są późno rozpoznawane. Przerzuty, głównie do wątroby i węzłów chłonnych, występują zwykle przed pojawieniem się objawów klinicznych. W obrazie klinicznym guza czynnego dominują zazwyczaj objawy spowodowane nadmiarem wydzielanego przez niego hormonu. Cechy neuroendokrynne guzów klinicznie nieczynnych często można wykazać tylko w badaniu immunohistochemicznym, np. poprzez zbadanie stężenia chromograniny A (CgA). U pacjentów z nowotworem CgA nie ma wpływu na natężenie objawów, lecz ma związek z objętością guzów.

Przebieg choroby jest zależny od lokalizacji i typu guza, dlatego też guzy GEP-NET istotnie różnią się rokowaniem. Odsetek przeżyć 5-letnich wśród pacjentów z NET G1-G2 zlokalizowanym w obrębie jelita cienkiego lub trzustki wynosi odpowiednio 54% i 27%. Przerzuty do kości i wątroby są najczęstszą przyczyną zgonu chorych na GEP-NET.

#### Szacowana wielkość populacji

Według danych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results*, program National Institutes of Health) roczną zapadalność na nowotwory neuroendokrynne szacuje się na 30/1 000 000 osób. Około 70% tych nowotworów to guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP-NET). Rozpowszechnienie guzów GEP-NET G1 i G2 szacuje się na 25/1 000 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory klinicznie oceniane jako złośliwe.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W świetle polskich i zagranicznych rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego w danym wskazaniu, zalecane jest stosowanie analogów somatostatyny. Z tej grupy leków, dostępny i finansowany ze środków publicznych w Polsce jest oktreotyd, wobec czego stanowi on komparator dla ocenianej technologii medycznej.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Substancją czynną preparatu Somatuline Autogel jest lanreotyd. Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyna, lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych i parakrynnych.

Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny i gastryny na czczo. Lanreotyd zmniejsza także stężenie chromograniny A w osoczu i 5-HIAA (kwas 5-hydroksyindoloctowy) w moczu u pacjentów z guzami GEP-NET i podwyższonym stężeniem tych markerów nowotworowych.

Lanreotyd hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy kręzkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd obniża stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. Lanreotyd obniża stężenie prolaktyny u przewlekle leczonych pacjentów chorych na akromegalię.

Wnioskowane wskazanie dla lanreotydu stanowi leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia.

Natomiast wskazania zarejestrowane dla leku Somatuline Autogel obejmują:

- długotrwałe leczenie chorych na akromegalię, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i (lub) radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii. Celem postępowania terapeutycznego w akromegalii jest obniżenie stężeń GH i IGF-1, i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych;
- leczenie objawów związanych z akromegalią;
- leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami;
- leczenie objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu została przeprowadzona na podstawie 2 badań RCT:

- 1 badanie porównujące lanreotyd z placebo (CLARINET, publikacja Caplin 2014) – do badania włączono 204 pacjentów (w tym ocenianą interwencję przyjmowało 101 osób), czas leczenia wynosił 96 tyg. lub do wystąpienia progresji/śmierci;
- 1 badanie porównujące oktreotyd z placebo (PROMID, dwie publikacje: Rinke 2009 i Rinke 2010) - do badania włączono 85 pacjentów (w tym oktreotyd przyjmowały 42 osoby), czas leczenia wynosił 18 miesięcy = analiza pośrednia zaplanowana po 64 zdarzeniach progresji choroby.

Badania cechowały się wysoką jakością – obie próby oceniono na maksymalną ilość punktów (5) w skali Jadad.

Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność badań niemożliwe było porównanie pośrednie przez wspólny komparator ze statystyczną analizą wyników, dlatego wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej dla porównań poszczególnych interwencji z placebo.

#### Skuteczność

##### LANREOTYD VS PLACEBO

*Wyniki dla populacji ogólnej GEP-NET (szerszej niż wnioskowana)*

Różnice istotne statystycznie pomiędzy lanreotydem i placebo odnotowano dla takich punktów końcowych jak:

- czas do progresji guza - mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – ang. *progression free survival*) w grupie lanreotydu nie została osiągnięta, natomiast mediana PFS w grupie placebo wyniosła 18 miesięcy. W grupie stosującej lanreotyd ryzyko progresji choroby lub zgonu w ciągu 96 tygodni od podania pierwszej dawki leku zmniejszyło się o 53% - HR=0,47 95%CI=(0,30; 0,73);
- odsetek pacjentów bez progresji - przyjmowanie lanreotydu wiązało się z:
  - ponad dwukrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania braku progresji w 48 tyg. leczenia - HR=2,09 (95%CI: 1,19; 3,68),
  - ponad trzykrotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania braku progresji w 96 tyg. leczenia – HR=3,27 (95%CI: 1,81; 5,91);
- redukcja poziomu chromograniny A  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej: OR (95%CI) - 14,84 (4,21; 52,35), co oznacza prawie 15 krotne zmniejszenie stężenia markera w grupie lanreotydu w porównaniu z grupą placebo.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy lanreotydem i placebo dla: całkowitego przeżycia i oceny jakości życia.

*Wyniki dla subpopulacji (w tym zbliżonej do wnioskowanej)*

Dodatkowo przedstawiono wyniki dla PFS w poszczególnych subpopulacjach pacjentów, stratyfikowanych według umiejscowienia pierwotnego guza, stopnia złośliwości guza oraz według objętości guza wątroby:

1) Umiejscowienie pierwotne guza:

- W subpopulacji pacjentów z „innym lub nieznanym” pierwotnym umiejscowieniem guza (tj. populacji zbliżonej do wnioskowanej) leczonych lanreotydem (n=15), nie osiągnięto mediany PFS, z kolei u pacjentów przyjmujących placebo (n=11) mediana PFS wyniosła 15 miesięcy. Hazard względny PFS w grupie lanreotydu względem grupy placebo wyniósł: HR=0,21 (95%CI: 0,04; 1,03), jednakże wynik ten nie był istotny statystycznie.

W niniejszej rekomendacji, w odniesieniu do lokalizacji pierwotnej guza, przedstawiono wyniki wyłącznie dla umiejscowienia „inne lub nieznanne”, odstąpiono natomiast od prezentacji wyników dla znanych lokalizacji pierwotnych, obejmujących: jelito środkowe, jelito grube i trzustkę.

2) Stopień złośliwości:

- W subpopulacji pacjentów leczonych lanreotydem z guzem o stopniu złośliwości G1 (n=141) i G2 (n=61) nie osiągnięto mediany PFS, natomiast u pacjentów przyjmujących placebo mediana PFS wynosiła odpowiednio 18,3 i 12,1 miesiąca. Hazard względny PFS w grupie lanreotydu względem grupy placebo był wyniósł (oba wyniki były istotne statystycznie):
  - G1 – HR=0,43 (95%CI: 0,25; 0,74), co oznacza, że ryzyko progresji choroby zmniejszyło się w grupie badanej o 57% w stosunku do grupy kontrolnej.
  - G2 – HR=0,45 (95%CI: 0,22; 0,91), co oznacza, że ryzyko progresji choroby zmniejszyło się w grupie badanej o 55% w stosunku do grupy kontrolnej.

3) Objętość guza wątroby:

- W subpopulacji pacjentów ze zmniejszeniem objętości guza wątroby mniejszym lub równym 25% (n=137) leczonych lanreotydem nie osiągnięto mediany PFS, natomiast u pacjentów przyjmujących placebo mediana PFS wynosiła 21,1 miesiąca. Hazard

względny PFS w grupie lanreotydu względem grupy placebo wyniósł: HR=0,34 (95%CI: 0,18; 0,62), co oznacza, że ryzyko progresji choroby w istotnie statystycznie zmniejszyło się w grupie badanej o 66% w stosunku do grupy kontrolnej.

- W subpopulacji pacjentów ze zwiększeniem objętości guza wątroby powyżej 25% (n=67) w grupie lanreotydu mediana PFS wynosiła 24,1 miesiąca, a w grupie placebo 9,4 miesiąca. Hazard względny PFS w grupie lanreotydu względem grupy placebo wyniósł: HR=0,45 (95%CI: 0,23; 0,88), co oznacza, że ryzyko progresji choroby istotnie statystycznie zmniejszyło się w grupie badanej o 55% w stosunku do grupy kontrolnej.

#### OKTREOTYD VS PLACEBO

W badaniu PROMID mediana czasu do progresji lub zgonu wyniosła 14,3 miesiąca w grupie oktreotydu, a w grupie placebo 6 miesięcy (wyniki konserwatywnej analizy populacji ITT (cITT)). Odnotowana różnica była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla: całkowitego przeżycia, odpowiedzi biochemicznej oraz oceny jakości życia.

#### Bezpieczeństwo

##### LANREOTYD VS PLACEBO (w populacji szerszej niż wnioskowana)

Istotnie statystycznie częściej w grupie lanreotydu niż w grupie placebo występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – OR (95%CI) =2,50 (1,40; 4,47), co oznacza, że w grupie badanej ww. zdarzenia występowały ponad dwukrotnie częściej niż w grupie kontrolnej.

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem pojawiających się u  $\geq 5\%$  pacjentów, istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż lanreotydu występowały:

- biegunka (ponad trzykrotnie częściej) - OR (95%CI)=3,62 (1,60; 8,19),
- ból brzucha (ponad ośmiokrotnie) - OR (95%CI)=8,13 (1,80; 36,75).

Ponadto w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (bez uwzględniania ciężkich zdarzeń niepożądanych), istotnie statystycznie częściej (prawie 10-krotnie częściej) w grupie lanreotydu w porównaniu do grupy placebo występowały zawroty głowy – OR (95%CI)=9,98 (1,24; 80,28).

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla pozostałych ocenianych kategorii, obejmujących częstość występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem – OR (95% CI) = 0,80 (0,33; 1,94)
- zdarzeń niepożądanych według intensywności:
  - łagodne - OR (95% CI) = 0,77 (0,42; 1,42)
  - umiarkowane - OR (95% CI) = 1,04 (0,59; 1,80)
  - ciężkie - OR (95% CI) = 1,02 (0,49; 2,14);
- poważnych zdarzeń niepożądanych - OR (95% CI) = 0,73 (0,39; 1,35)
- poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem - OR (95% CI) = 3,12 (0,32; 30,53)
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia:
  - ogólne zdarzenia niepożądane - OR (95% CI) = 1,02 (0,20; 5,18)
  - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - OR (95% CI) = 3,09 (0,12; 76,74)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego (ChPL) Somatuline Autogel najczęściej występujące działania niepożądane podczas leczenia lanreotydem to zaburzenia ze strony przewodu

pokarmowego (najczęściej zgłaszano przemijającą biegunkę i ból brzucha, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), kamicę żółciową (często bezobjawową) oraz reakcje w miejscu podania (ból, guzek lub stwardnienie).

#### OKTREOTYD VS PLACEBO

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między oktreotydem a placebo w zakresie punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem - OR (95% CI) = 2,40 (0,96; 6,00)
- ciężkie zdarzenia niepożądane:
  - zaburzenia układu krwionośnego - OR (95% CI) = 5,68 (0,63; 50,82)
  - zaburzenia żołądka i jelit - OR (95% CI) = 0,73 (0,23; 2,32)
  - zaburzenia w zakresie zdrowia ogólnego (gorączka, zmęczenie) - OR (95% CI) = 4,82 (0,96; 24,25)
- poważne zdarzenia niepożądane - OR (95% CI) = 1,17 (0,44; 3,14)
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - OR (95% CI) = 12,76 (0,68; 238,46).

#### Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak porównania bezpośredniego lub pośredniego ocenianej technologii medycznej z komparatorem, który jest stosowany w polskiej praktyce klinicznej.

Wnioskodawca przedstawił w ramach analizy klinicznej tabelaryczne zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa: lanreotydu vs placebo na podstawie badania CLARINET i oktreotydu vs placebo na podstawie badania PROMID. Jednak należy mieć na uwadze, że placebo nie jest tu właściwym komparatorem, a na podstawie przedstawionego zestawienia nie jest możliwe wiarygodne wnioskowanie o różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie lanreotydu w porównaniu z oktreotydem w populacji docelowej.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- należy zaznaczyć, iż większość ocenianych punktów końcowych z włączonych badań klinicznych dotyczyła populacji szerszej niż wnioskowana w odniesieniu do lokalizacji guza pierwotnego, tj. populacji pacjentów z guzem pierwotnym w trzustce, prajelicie środkowym, tylnym lub o nieznanym pochodzeniu. Ponadto chorzy musieli spełniać kryteria włączenia, m.in. takie jak:
  - nowotwór mierzalny wg kryteriów RECIST,
  - nowotwór mierzalny przez CT lub MRI,
  - wartość Ki67 < 10%,
  - guz nieczynny hormonalnie (z wyjątkiem gastrinoma),
  - nowotwór lokalnie nieoperacyjny lub z przerzutami,
  - obecność zmian skalsyfikowanych w somatostatynowej scyntygrafii receptorowej na >2,
  - ocena sprawności < 2 w skali WHO.

Jedynie dla punktu końcowego PFS z badania CLARINET przedstawiono wyniki dla subpopulacji chorych zbliżonej do populacji wnioskowanej, tj. o umiejscowieniu pierwotnym guza innym (niż trzustka, jelito środkowe, jelito grube) lub nieznanym.

Wskazanie wnioskowane do objęcia refundacją dotyczy natomiast populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi nieznanego pochodzenia, co w kontekście kryteriów włączenia do badania stanowi sformułowanie ogólne i pozwala na włączenie leczenia u szerszej populacji pacjentów niż miało to miejsce w badaniu.

Wobec tak zdefiniowanych populacji i braku informacji o stopniu w jakim się one pokrywają, ograniczona jest możliwość wnioskowania o rzeczywistym efekcie zdrowotnym generowanym przez terapię lanreotydem w populacji docelowej.

- Wnioskowanie na podstawie wyników uzyskanych przez małą liczbę pacjentów (subpopulacja wynosiła 15 osób) jest obarczone dużą niepewnością.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę opłacalności stosowania lanreotydu (preparaty Somatuline Autogel) i oktreotydu (preparat Sandostatin LAR) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części



prajelita, przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (ze względu na brak kosztów po stronie świadczeniobiorcy była ona tożsama z perspektywą wspólną) w 96 tyg. horyzoncie czasowym. W analizie jako koszt różniący uznano jedynie koszt rozpatrywanych technologii medycznych.

W wariancie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, koszt leczenia lanreotydem oszacowano na: [REDAKTOR] PLN, natomiast dla oktreotydu na: 94 954,72 PLN. Różnica kosztów wynosi [REDAKTOR] PLN na korzyść wnioskowanej technologii lekowej.

W wariancie przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS, koszt leczenia lanreotydem oszacowano na: [REDAKTOR] PLN, natomiast dla oktreotydu na: 94 954,72 PLN. Różnica kosztów wynosi [REDAKTOR] PLN na korzyść wnioskowanej technologii lekowej.

#### Ograniczenia

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna bazuje na założeniu, że wnioskowana technologia charakteryzuje się podobną efektywnością co aktualnie finansowana. Jednakże, zgodnie z ograniczeniami przedstawionymi dla analizy klinicznej, takie założenie cechuje ograniczona wiarygodność.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, dlatego też zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków. Cena wyliczona zgodnie z wymienionym artykułem wynosi:

- 4395,73 PLN – bez uwzględnienia proponowanego RSS;
- [REDAKTOR] PLN – z uwzględnieniem proponowanego RSS.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

W analizie wpływu na budżet porównano scenariusz istniejący, w którym w rozważanej populacji docelowej stosowany jest jedynie oktreotyd (Sandostatin LAR) ze scenariuszem nowym, w którym refundowane są zarówno lanreotyd jak i oktreotyd (Somatuline Autogel). W wariancie podstawowym udział wnioskowanego leku przyjęto w wysokości 56,9% we wszystkich latach horyzontu czasowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oszacowania oparto na danych sprzedażowych DGL dotyczących sprzedaży lanreotydu i oktreotydu oraz danych epidemiologicznych. Uwzględniono jedynie koszty substancji czynnych (lanreotyd i oktreotyd) jako jedyne koszty różniące.

Analizę przeprowadzono w 3 wariantach (najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym), w których testowano alternatywne założenia dotyczące: odsetek pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu i ich krzywych przeżycia, schematów dawkowania oktreotydu, przyszłych udziałów lanreotydu oraz uwzględnienia różnych opakowań wnioskowanego leku.

Populację docelową oszacowano na 55 pacjentów w 1 roku. Założono stopniowe włączanie pacjentów do terapii wnioskowanym lekiem.

Wyniki analizy wskazują na zmniejszenie wydatków po stronie płatnika publicznego, które wynika z przejścia udziałów droższego leku Sandostatin LAR przez tańszy Somatuline Autogel. Zgodnie z oszacowaniami wariantu najbardziej prawdopodobnego uwzględniającego zaproponowany RSS wydatki NFZ zmniejszą się o [redacted]. Przy braku uwzględnienia RSS wydatki NFZ w kolejnych latach zmniejszą się 60 819 PLN i 157 318 PLN.

Oba warianty skrajne również wskazują na zmniejszenie wydatków NFZ:

- w wariancie minimalnym:
  - [redacted] – z uwzględnieniem RSS;
  - 73 790 PLN i 190 870 PLN – bez uwzględnienia RSS;
- w wariancie maksymalnym:
  - [redacted];
  - 510 PLN i 1 426 PLN – bez uwzględnienia RSS.

Podstawowym warunkiem wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie populacji jak najbliższe rzeczywistości. Aktualnie brak jest jednoznacznych danych dotyczących rozmiaru populacji docelowej. Dlatego też uzyskane wyniki mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji, w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W toku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania we wnioskowanym wskazaniu (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, The North American Neuroendocrine Tumor Society 2013, European Neuroendocrine Tumor Society 2012, European Society for Medical Oncology 2012) . We wszystkich wskazuje się, że zalecaną metodą leczenia farmakologicznego w wnioskowanym wskazaniu są analogi SST: oktreotyd i lanreotyd. Odgrywają one podstawową rolę w leczeniu hormonalnie czynnych guzów GEP-NET. Należy zauważyć, że wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazują, że skuteczność obu substancji jest porównywalna.

Oprócz powyższych technologii lekowych stosuje się również: interferon  $\alpha$  (INF $\alpha$ ), chemioterapię, terapię radioizotopową lub leki celowane. Terapię INF $\alpha$  stosuje się w przypadku zaawansowanych postaci guzów GEP. Jest to lek drugiego rzutu. Chemioterapia jest wykorzystywana jedynie w przypadkach zaawansowanej postaci choroby, szczególnie w nisko zróżnicowanych guzach trzustki, gdyż większość GEP-NET słabo na nią reaguje.

W toku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących zastosowania lanreotydu (Somatuline Autogel) w leczeniu guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia. Zgodnie z informacjami udostępnionymi na stronach NICE oraz AWMSG obecnie trwa przygotowywanie oceny dotyczącej lanreotydu w zakresie leczenia guzów neuroendokrynych układu pokarmowego.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Somatuline Autogel jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Nie w każdym kraju finansuje się wszystkie dawki preparatu. W kilku krajach finansowanie wnioskowanej technologii jest ograniczone (tylko w szpitalu) lub warunkowe (refundacja przy akceptacji Komisji Narodowej).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.01.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.143.2016.KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094416; Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094515; Somatuline Autogel (lanreotyd), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml, kod EAN: 5909991094614 we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 22/2016 z dnia 14 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Somatuline Autogel (lanreotyd) kod EAN: 5909991094416, we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 23/2016 z dnia 14 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Somatuline Autogel (lanreotyd) kod EAN: 5909991094515, we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 24/2016 z dnia 14 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Somatuline Autogel (lanreotyd) kod EAN: 5909991094614, we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2016 z dnia 14 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Somatuline Autogel (lanreotyd) kod EAN: 5909991094416, we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2016 z dnia 14 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Somatuline Autogel (lanreotyd) kod EAN: 5909991094515, we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2016 z dnia 14 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Somatuline Autogel (lanreotyd) kod EAN: 5909991094614, we wskazaniu: leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia
4. Raport nr OT.4352.2.2016. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Somatuline Autogel we wskazaniu: Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia. Analiza weryfikacyjna. Analiza weryfikacyjna.
5. Nowotwory neuroendokrynnne, Medycyna Praktyczna,  
<http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.12.1..html>, data odczytu: 15.03.2016 r.